

# LĒTINIO RINOSINUSITO SĄSAJA SU ALERGIJA IR ASTMA

DR. JŪRATĖ STAIKŪNIENĖ

KMU PULMONOLOGIJOS IR IMUNOLOGIJOS KLINIKA

**Reikšminiai žodžiai:** alerginis rinitas, rinosinusitas, nosies polipozė, astma.

**Santrauka.** Rinosinusitas (RS) yra nosies ir prienosinių ančių (sinusų) gleivinės uždegimas, kuriam būdingi du ar daugiau simptomų, iš kurių būtina nosies užgulimas arba išskyros iš nosies, į nosiaryklę, kartu spaudimas ir skausmas veido srityje, uoslės susilpnėjimas ar netekimas, ir endoskopiniai požymiai (polipai, gleivingas pūlingas sekretas vidurinėje nosies landoje) arba ostiomeatalinio komplekso, sinusų gleivinės pokyčiai kompiuterinėje tomogramoje. Lėtinis rinosinusitas nustatomas, kai simptomų išlieka ilgiau nei dvylika savaičių, gali būti su nosies polipoze (NP) ir be jos. Lėtinis rinosinusitas yra viena dažniausių lėtinių viršutinių kvėpavimo takų ligų. Šios ligos raidai reikšmingas eozinofilų sukeltas uždegimas, kurį skatina bakterijos, grybeliai, jų superantigenai, alergenai, padidėjęs jautrumas aspirinui. Yra duomenų, kad šis eozinofilinis sisteminis uždegimas – sąsajos tarp rinosinusito ir astmos pagrindas.

## DAŽNIAUSIOS LĒTINĖS VIRŠUTINIŲ KVĖPAVIMO TAKŲ LIGOS

Lėtinis rinosinusitas (LRS) ir alerginis rinitas – dažniausios lėtinės viršutinių kvėpavimo takų ligos. LRS, manoma, serga 15 proc. įvairaus amžiaus gyventojų, o juos gydo kelių specialybių gydytojai: bendrosios praktikos, otorinolaringologai, alergologai ir klinikiniai imunologai. Tam tikromis ligomis sergantys žmonės dažniau susergera lėtiniu rinosinusitu. Ši liga yra dažna humoralinio imuniteto (antikūnų) nepakankamumo išraiška, nustatoma 37 proc. po organų transplantacijos, 54–68 proc. sergančiųjų AIDS [1, 2]. Rinosinusito ryšį su astma įrodo epidemiologiniai ir klinikiniai duomenys, kurie liudija, kad nuo 30 iki 70 proc. sergančiųjų astma serga LRS, o 34 proc. sergančiųjų LRS diagnozuojama astma, ir vienos ligos gydymas turi įtakos kitos eigai [3–7].

Pagal naujus Europos ir Lietuvos otorinolaringologų ir alergologų klinikinių imunologų rinosinusito diagnostikos ir gydymo sutarimus naujas rinosinusito apibrėžimas palengvina gydytojams nustatyti šią dažną ir klaidingą ligą.

## RINOSINUSITAS

Rinosinusitas (RS) yra nosies ir prienosinių ančių (sinusų) gleivinės uždegimas, kuriam būdingi du ar daugiau simptomų iš kurių būtina nosies užgulimas

arba išskyros iš nosies, į nosiaryklę, kartu spaudimas ir skausmas veido srityje, uoslės susilpnėjimas ar netekimas, ir endoskopiniai požymiai (polipai, gleivingas pūlingas sekretas vidurinėje nosies landoje) arba ostiomeatalinio komplekso, sinusų gleivinės pokyčiai kompiuterinėje tomogramoje. Pagal ligos trukmę RS būna **ūminis**, kai simptomai trunka trumpiau nei dvylika savaičių ir nėra simptomų tarp epizodų, ir **lėtinis**, kai simptomų išlieka ilgiau nei dvylika savaičių. Lėtinis rinosinusitas gali būti su nosies polipoze (NP) ir be jos. Rinosinusitas gali būti lengvos ir vidutinės/sunkios eigos. Ligos sunkumas nustatomas remiantis vaizdinio atitiktens skale (VAS) nuo 0 iki 10 cm (lengva ligos eiga, kai VAS = 0–4 cm, vidutinė – VAS = 5–7 cm, sunki VAS = 8–10) (8–10).

Lėtinis rinosinusitas yra heterogeniška ligų grupė, kurios patogenezės mechanizmai ir eiga neišsiaiškinti. Padaugėjo įrodymų, kad anatomicinės kaulų atmainos ar hipertrofuota nosies gleivinė, sukeltantys ostiomeatalinio komplekso stenozę, neleidžiantys sekretui iš sinusų ištekėti ir skatinantys jo užteršimą infekcijos sukėlėjais, nėra reikšmingiausi lėtinio rinosinusito mechanizmai [11]. Manoma, kad viršutinių kvėpavimo takų gleivinės savybės nulemia uždegimą, tačiau nėra įrodyta, ar LRS yra pasikartojančio ūminio rinosinusito rezultatas, kuriam užsitęsęs susiformuoja nosies polipai, o ilgainiui, uždegimui išplitus į apatinius kvėpavimo takus, prasideda ir astma. Daugėja įrodymų, kad lėtinį nosies

ir sinusų uždegimą sukelia pirmojo tipo T limfocitų pagalbininkų citokinai IFN- $\gamma$ , TGF beta 1, o nosies polipų formavimuisi reikšmingi antrojo tipo T limfocitų pagalbininkų citokinai IL-5, eozinofilų mediatoriai (eotaksinas, eozinofilų katijoninis baltymas ECP), imunoglobulinas E (IgE) [12–14]. Vienas iš veiksnių, skatinančių lėtinį uždegimą, yra infekcija. Histologiniuose sinusų gleivinės tyrimuose apie pusę atvejų eozinofiliniame mucine nustatoma bakterijų, grybelių arba vienu ir kitu kartu [15, 16]. 63,3 proc. sergančiųjų LRS su nosies polipoze viršutinių kvėpavimo takų ląstelėse „apsigyvena“ auksinis stafilokokas, *Staphylococcus aureus*, o sergant tik LRS kolonizacijos šia bakterija dažnumas yra 27,3 proc. Įrodyta, kad ši gramteigiama bakterija išskiria toksinų, kurie yra superantigenai ir smarkiai aktyvina T limfocitus: A ir B enterotoksinus (SAE) ir toksinio šoko sindromo toksiną (TSST-1). Aktyvinti T limfocitai gausiai išskiria interleukinų IL-4, IL-5, IL-13, eotaksino ir sukelia uždegimą. Stafilokoko superantigenai aktyvina ir B limfocitus, eozinofilus, makrofagus, putliąsias ir epitelio ląsteles. Dėl to stiprėja eozinofilų sukeltas nosies ir sinusų uždegimas, padaugėja ne tik bendrojo IgE, bet ir stafilokoko enterotoksiniams specifinio IgE kiekis serume ir kvėpavimo takų audiniuose, uždegimui išplitus susidaro polipų [11, 15–18]. Šiandien žinoma, kad vienas iš LRS etiologinių veiksnių yra ant sinusų gleivinės prilipę bakterijų biofilmai – infekcijos „lizdas“. Biofilmai – tai mikroorganizmų bendrija matricoje, kuri yra prisitvirtinusi prie drėgnos gleivinės. Šioje bendrijoje esančios bakterijos yra kitokio fenotipo negu laisvosios sekreto bakterijos (planktoninės), prieš kurias vyksta imuninis atsakas. Be to, matricoje esančios biofilmų bakterijos yra izoliuotos ir sulėtėjusios metabolinės būklės, dėl to jos nesukelia nei humoralinio, nei ląstelinio imuninio makroorganizmo atsako ir yra tūkstantį kartų atsparesnės antibiotikams negu planktoninės [19]. Reikia daugiau tyrimų, patvirtinančių sergančiųjų LRS sinusų gleivinėse nustatytų *H. influenzae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* ir grybelių biofilmų etiologinę reikšmę.

## ALERGIJOS IR RINOSINUSITO DERINYS

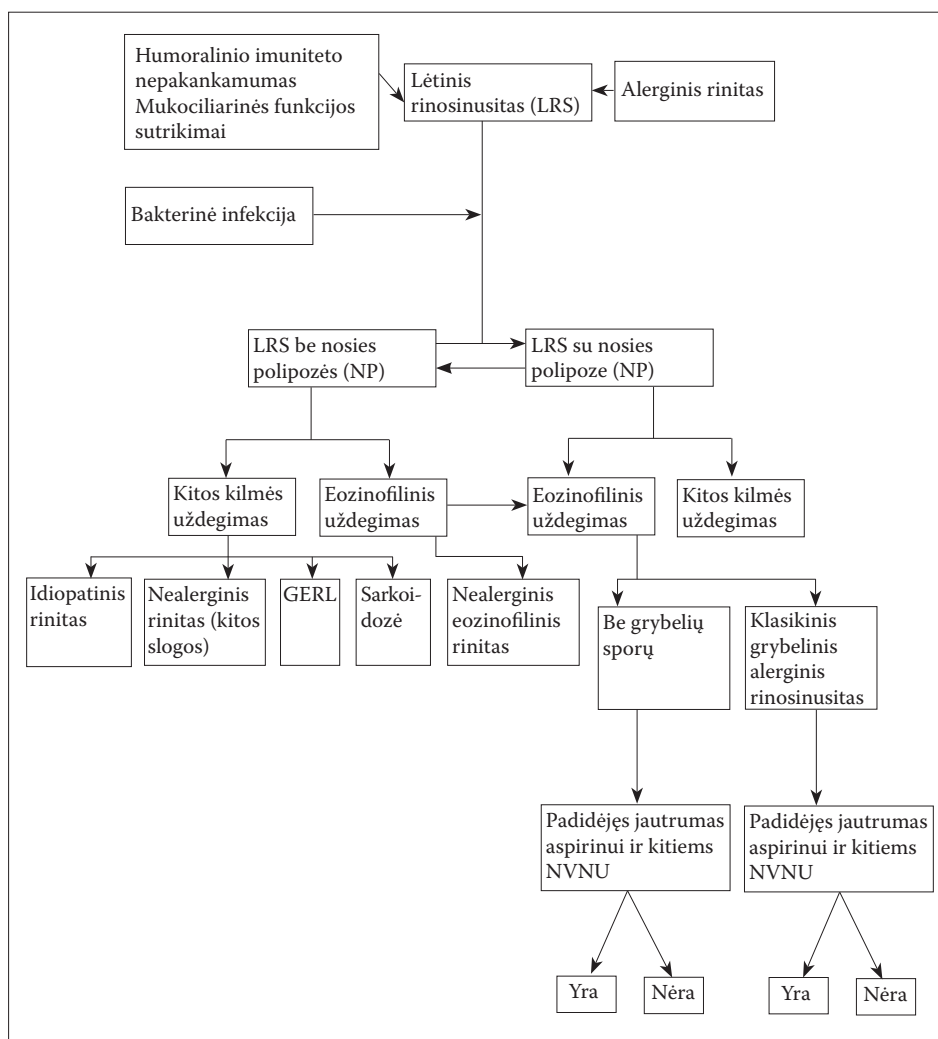
Alergijos ir rinosinusito derinys nustatomas nuo 25 iki 70 proc. atvejų, alergijos įtaka lėtiniam rinosinusitui yra daugiakomponentė [6–8, 20]. Nuolatinis alerginis rinitas gali būti vienas iš rinosinusitą predisponuojančių veiksnių, kadangi dėl užsitęsusio uždegimo, edemos nosies ir sinusų gleivinė sustorėja, sutrinka ciliarinio aparato funkcija, pablogėja sekreto nutekėjimas iš sinusų ir susidaro palankios infekcijai sąlygos. Įrodyta, kad ne tik mechaninės kliūtys bei superinfekcija, bet ir imuniniai veiksniai, kaip antai: suaktyvinti eozinofilai, uždegimo mediatoriai, yra reikšmingi ir sieja alergiją, rinosinusitą bei astmą [21]. Yra duomenų, kad įkvėpjamiesiems alergenams alergiškiems

asmenims esant ryškiai kraujo eozinofilijai, didesnam bendrojo ir alergenams specifinių IgE kiekiui, yra didesnė išplitusio rinosinusito su nosies polipoze ir astma rizika [7, 17, 20, 22].

Alerginis grybelinis rinosinusitas (AGRS) – vienas iš eozinofilinio lėtinio rinosinusito variantų, kai dėl palankios antrojo T pagalbininkų citokinų terpės pradeda gamintis specifiniai IgE prieš grybelio antigenus. Pirmą kartą šį LRS variantą aprašė A. L. Katzenstein ir J. W. Miller 1981 m., radę sinusus, prisipildžiusius tamsios spalvos tirštos masės, kuri buvo panaši masė, susidarančią bronchuose sergant alergine bronchopulmonine aspergilioze. Ši sinusų masė vadinama „alerginiu arba eozinofiliniu mucinu“, o ją ištyrus histologiškai nustatoma gleivėse nekrotizavusių, degranuliuosusių eozinofilų, Charcot-Leyden kristalų ir grybelio micelio [23, 24]. Alerginis grybelinis rinosinusitas (AGRS) yra dažniausias grybelių sukeltas rinosinusitas, kuriuo serga jauni, geros imuninės būklės, atopiški asmenys. AGRS diagnozuojamas pagal penkis didžiuosius J. P. Bent ir F. A. Kuhn kriterijus:

1. Pirmojo tipo (IgE sąlygota) alerginė reakcija, nustatoma pagal teigiamus odos alerginius mėginus, kraujyje radus grybeliams specifinius IgE, IgG (pastarieji būdingi trečiojo tipo alerginei reakcijai).
2. Nosies polipozė.
3. Būdingi radiologiniai sinusų požymiai: kompiuterinėje tomogramoje dauginės sinusų patamsėjimo ir susilpninto signalo zonos su mukocelėmis, kaulų erozijomis, magnetinio rezonanso tyrimo metu nustatoma žemo signalo zona, apsupta aukšto signalo zona, atitinkančios eozinofilinį muciną ir jį juosiančią uždegimo pažeistą gleivinę.
4. Alerginis eozinofilinis mucinas – tiršta, tamsios spalvos, elastinga sinusų masė su eozinofilais ir Charcot-Leyden kristalais.
5. Eozinofiliniame mucine nustatomas ar pasėlyje išauginamas grybelio micelis.

Atlikta daug mokslinių tyrimų, nustatančių, kokia yra grybelių reikšmė ir kokie imuniniai mechanizmai reikšmingi AGRS formavimuisi, tačiau jų prieštaringi rezultatai sukėlė abejonių apie diagnostikos kriterijų teisingumą. Esant būdingų klinikinių ir radiologinių AGRS požymių, nepavykdavo surasti grybelių eozinofiliniame mucine ar jų išauginti, kitiems nepavykdavo įrodyti alergijos grybeliams. Kai eozinofiliniame mucine nerandama grybelių ir nenustatoma grybeliams alerginė reakcija, siūlomas terminas „į alerginių grybelinių rinosinusitą panašus sindromas“ arba „eozinofilinis mucininis lėtinis rinosinusitas“ (EMLRS) [15, 16, 24]. Pacientai, sergantys EMLRS, dažniau serga abipusiu rinosinusitu su polipoze, astma ir yra jautrūs aspirinui, jiems nustatomas padidėjęs grybeliams specifinių IgG kiekis serume. Tuo tarpu sergančiųjų AGRS kraujyje būna didesnis bendrojo ir grybeliams specifinių IgE kiekis. Įrodyta, kad 20 proc. atvejų gali nebūti siste-



PAV. ŠIUOLAIKINĖ ETIOPATOGENEZINĖ LĒTINIO RINOSINUSITO KLASIFIKACIJA [10]

minės alergijos požymių, bet vyksta vietinė alerginė reakcija, eozinofilname mucine nustatoma grybeliams specifinių IgE [25]. Įrodyta, kad beveik visiems sveikiems žmonėms iš nosies ir sinusų sekreto galima išauginti grybelių, pavyzdžiui, *Alternaria*. Tačiau lėtinis rinosinusitas išsivysto dėl stipraus imuninio atsako į grybelių antigenus, eozinofilai sukelia uždegimą, kuris gali būti sąlygotas ir ne IgE [26].

Padidėjęs jautrumas aspirinui pasunkina rinosinusito ir NP eigą, didina atsparumą gydymui, skatina polipų atkryčius, po endoskopinės sinusų operacijos siejasi su sunkios eigos astma. Šis padidėjusio jautrumo aspirinui, LRS ir astmos derinys vadinamas „aspirinine triada“ [27]. 96,2 proc. aspirinine astma sergančių asmenų nustatoma radiologinių lėtinio rinosinusito požymių, 70,8 proc. randama nosies polipų [1, 5, 7]. Yra duomenų, kad ryškesni kvėpavimo organų uždegimo požymiai ir negrįžtama struktūros pertvarka (remodeliacija) siejasi su sutrikusiu archidono rūgšties metabolizmu. Įrodyta, kad nosies polipų ląstelėse yra suaktyvėję fermentai 5-LOX ir LTC<sub>4</sub> sintazė, 15-lipoksigenazė, gaminantys daugiau leukotrienų, mažiau

gaminama prostaglandino PGE<sub>2</sub>, yra mažesnis COX-2 kiekis ląstelėse [28].

### LĒTINIO RINOSINUSITO DIAGNOSTIKA

LRS diagnozuojamas pagal klinikinius požymius, svarbu išsiaiškinti, ar yra alerginio rinito ir konjunktyvito simptomų (vandeninga sustiprėjusi sekrecija iš nosies, priepuolinis čiaudulys, nosies užburkimas, niežėjimas, akių paraudimas ir niežėjimas), jų sąsaja su įkvepiamaisiais alergenais. Priekine rinoskopija nustatoma lėtiniam rinosinusitui būdinga balkšvai cianozinė, paburkusi nosies gleivinė, polipai nosies landose arba hipereminė paburkusi nosies gleivinė, ypač vidurinės landos srityje, gleivingos pūlingos išskyros bendroje nosies landoje ar iš po vidurinės kriauklės. Nosies endoskopija padeda tiksliau įvertinti nosies ertmės pokyčius, polipų dydį. Nosies sekreto citologinis tyrimas padeda nustatyti ligos kilmę, atskirti eozinofilinį uždegimą. Mikrobiologinis tyrimas atliekamas punktuojant sinusus arba paėmus medžiagos iš vidurinės nosies landos kontroliuojant endoskopu. Pasėlis iš nosies landos neatspindi sinusų mikrofloros, yra atliekamas įtariant, kad pacientas yra *S. aureus*

**THE LINK BETWEEN CHRONIC RHINOSINUSITIS, ALLERGY AND ASTHMA**

JŪRATĖ STAIKŪNIENĖ

 DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY  
 KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

**Key words:** rhinosinusitis, chronic rhinosinusitis, nasal polyps.

**Summary.** Rhinosinusitis is the inflammation of the nose and paranasal sinuses characterized by two or more symptoms, one of which should be either nasal congestion or nasal discharge, but also including other symptoms such as facial pain or pressure, reduction or loss of smell; and either endoscopic signs of nasal polyps or mucus and pus discharged primarily from the middle meatus, or CT scan showing mucosal changes within the sinuses. Patients with symptoms present for more than twelve weeks are classified as having chronic rhinosinusitis, and can be with or without nasal polyps. Chronic rhinosinusitis is one of the most common diseases. The many potential etiologies for CRS include bacteria, fungi, superantigens, allergy, and aspirin hypersensitivity and is characterized by a chronic eosinophilic inflammation that links rhinosinusitis and asthma.

turėtojas. Nosies gleivinės biopsiją ir jos histologinį tyrimą būtina atlikti esant vienpusiam procesui, įtariant navikus, vaskulitus, granuliomines ligas. *Tiesinė sinusų rentgenograma nerekomenduojama dėl mažo jautrumo ir specifiškumo.* Kompiuterinė tomografija (KT) – auksinis LRS diagnostikos standartas, tačiau nėra pirmą kartą diagnostikos priemonė, o atliekama tik po visaverčio medikamentinio gydymo planuojant chirurginį gydymą. Magnetinio rezonanso tomografija (MRT) atliekama įtariant navikinį procesą, grybelinį alerginį sinusitą [10].

Taigi lėtinis rinosinusitas yra daugiaveiksnių etiologijos liga, kuriai būdingi įvairių klinikinių požymių deriniai, o jos raidai reikšmingas eozinofilų sukeltas uždegimas.

**LITERATŪRA**

1. Van Cauwenberge P, Watelet JB. Epidemiology of chronic rhinosinusitis. *Thorax* 2000;55(Suppl 2):S20-S21.
2. Settipane GA. Nasal polyps: epidemiology, pathology, immunology and treatment. *Am J Rhinol* 1987;1:19-26.
3. Ragab S, Scadding GK, Lund VJ, Saleh H. Treatment of chronic rhinosinusitis and its effect on asthma. *Eur Respir J* 2006;28:68-74
4. Dhong HJ, Kim HY, Chung YJ, et al. Computed tomographic assessment of chronic rhinosinusitis with asthma. *Am J Rhinol* 2006;20:450-2.
5. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple BF, Nicklas RA et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:155-212.
6. Annesi-Maesano I. Epidemiological evidence of the occurrence of rhinitis and sinusitis in asthmatics. *Allergy* 1999;54 (Suppl 57):7-13.
7. Slavin RG. Sinusitis in adults and its relation to allergic rhinitis, asthma and nasal polyps. *J All Clin Immunol* 1988;82:950-956.
8. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, Clement P, Hellings P, Holmstrom M et al. EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Allergy* 2005;60:583-601.
9. Fokkens WJ, Lund V, Mullol J, on behalf of the European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. *Rhinology* 2007; Suppl. 20:1-136.
10. Vaitkus S., Rauba D., Balsaris S., Butkus E., Šiupšinskienė N, Uloza V, Sakalauskas R., Staikūnienė J., Šitkauskienė B. Rinosinusito, nosies polipozės ir alerginio rinito diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Kaunas, 2006.
11. Jones NS, Strobl A, Holland I. A study of the CT findings in 100 patients with rhinosinusitis and 100 controls. *Clin Otolaryngol* 1997;22:47-51.
12. Polzehl D, Moeller P, Riechelmann H, Perner S. Distinct features of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Allergy* 2006;61:1275-1279.
13. Van Zele T, Claeys S, Gevaert P, Van Maele G, Holtappels G, Van Cauwenberge P, Bachert C. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory markers. *Allergy* 2006;61:1280-1289.
14. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Cuvalier C, van Cauwenberge P. Nasal polyposis: from cytokines to growth. *Am J Rhinol* 2000;14:279-290.
15. Ferguson BJ, Seethala R, Wood WA. Eosinophilic bacterial chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope* 2007;117:2036-40.
16. Sasama J, Sherris DA, Shin SH et al. New paradigm for the roles of fungi and eosinophils in chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck surg* 2005;13:2-8.
17. Newmann LJ, Platts-Mills TA, Phillips CD, Hazen KC, Gross CW. Chronic rhinosinusitis: relationship of computed tomographic findings to allergy, asthma and eosinophilia. *JAMA* 1994;271:363-367.
18. Schubert MS. A superantigen hypothesis for the pathogenesis of chronic hypertrophic rhinosinusitis, allergic fungal sinusitis, and related disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:181-188.
19. Sanderson AR, Leid JG, Hunsaker D. Bacterial biofilms on the sinus mucosa of human subjects with chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope* 2006;116:1121-1126.
20. Mygind N, Dahl R, Bachert C. Nasal polyposis, eosinophil dominated inflammation and allergy. *Thorax* 2000;55:S79-S83.
21. Ponikau J, Sherris D, Kephart G, Kern E, Gaffey T, Tarara J et al. Features of airway remodelling and eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis: is the histopathology similar to asthma? *J All Clin Immunol* 2003;111:877-882.
22. Poznanovic SA, Kingdom TT. Total IgE level and peripheral eosinophilia: correlation with mucosal disease based on computed tomographic imaging of the paranasal sinus. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133:701-704.
23. de Shazo RD, Swain RE. Diagnostic criteria for allergic fungal sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:24-35.
24. Ryan MW, Marple BF. Allergic fungal rhinosinusitis: diagnosis and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;15:18-22.
25. Collins M, Nair S, Smith W. Role of local immunoglobulin E production in the pathophysiology of noninvasive fungal sinusitis. *Laryngoscope* 2004;114:1242-1246.
26. Shin SH, Ponikau JU, Sherris DA, et al. Rhinosinusitis: an enhanced immune response to ubiquitous airborne fungi. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1369-1375.
27. Samter M, Beers RF. Intolerance to aspirin: clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968;68:875-883.
28. Kowalski ML, Pawliczak R, Wozniak J, Siuda K, Poniatowska M, Iwaszkiewicz J et al. Differential metabolism of arachidonic acid in nasal polyp epithelial cells cultured from aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:391-398.